Ueber das

Tetrahydrochinolin.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der philosophischen Doktorwürde

bei der

hohen philosophischen Fakultät

der königlichen Ludwigs-Maximilians-Universität München

eingereicht von

Leo Hoffmann
aus Weimar.

MÜNCHEN
Akademische Buchdruckerei von F. Straub
1883.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554602_0155

Es sei mir an dieser Stelle gestattet, Herrn Privatdocent Dr. KOENIGS für seine lehrreichen Rathschläge und für das Material, welches er mir in reichlichstem Maasse zur Verfügung stellte, desgleichen Herrn Prof. Dr. BAEYER für die gütige Theilnahme, die er an meinen Arbeiten nahm, meinen innigsten Dank auszusprechen.

Einleitung.

Seit der Entdeckung des Morphiums im Anfang dieses Jahrhunderts haben die organischen Basen, welche in vielen offizinellen und giftigen Pflanzen vorkommen, die Aufmerksamkeit der Chemiker in hohem Grad in Anspruch genommen. Trotz zahlreicher Untersuchungen ist es bisher nur in ganz vereinzelten Fällen, (wie beim Betaïn, Sinkalin, Muscarin) gelungen, die Constitution der Pflanzenbasen genügend aufzuklären oder dieselben auf synthetischem Wege darzustellen. Ein wichtiger Schritt zur Lösung dieses Problems scheint mit der, namentlich in den letzten Jahren gewonnenen Erkenntniss gethan zu sein, dass eine grosse Anzahl von Alkaloiden in naher Beziehung zu den Basen der Pyridin- und Chinolinreihe stehen. Diesen starken tertiären Basen, deren wichtigste Repräsentanten das Pyridin C_5H_5N und das Chinolin C_9H_7N sind, begegnete man zuerst unter den Produkten der trocknen Destillation der Steinkohlen, der Knochen, gewisser Torf- und Schieferarten. Eine ganze Reihe derselben entsteht auch bei der Destillation des Cinchonins, des Chinins, des Strychnins und Brucins[1]) mit Alkalien. In ähnlicher Weise hat man

1) Nach Oechsner de Coninck entsteht aus dem Brucin Chinolin. Compt. rend. 94 p. 87.

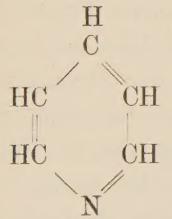
aus dem Morphin [1]) durch Destillation mit Zinkstaub (neben Phenanthren) Pyridin und Phenanthrenchinolin erhalten. Durch Oxydation bilden sich aus vielen Alkaloiden Pyridincarbonsäuren, so aus dem Cinchonin, Chinin, Cinchonidin, Chinidin, Nicotin, Berberin, Narcotin (resp. Cotarnin) und, wie es scheint, auch aus dem Coniin.[2]) Das Piperidin, Tropidin und Cotarnin, Basen, die mit Leichtigkeit aus den natürlich vorkommenden Alkaloiden, dem Piperin, Atropin und Narcotin gewonnen werden können, liefern bei Einwirkung von Brom Dibrompyridin.

Das Pyridin scheint also die Muttersubstanz der grössten Mehrzahl der Pflanzenbasen zu sein, von dem sie sich in ähnlicher Weise ableiten lassen wie die aromatischen Substanzen vom Benzol. Nur von einigen wenigen Pflanzenbasen können wir jetzt schon mit Sicherheit behaupten, dass sie keinesfalls Pyridinabkömmlinge sind, nämlich vom Caffein und Theobromin und ferner vom Betain, Sinkalin und Muskarin. Die beiden ersteren Basen gehören in die Gruppe der Harnsäure, die letzteren in die Klasse der von Würtz entdeckten Oxyäthylenbasen. Die weitaus grösste Anzahl der Pflanzenbasen scheinen indessen Derivate des Pyridins zu sein, und es ist daher vor Allem erforderlich, sich Rechenschaft über die Constitution dieser Base zu geben.

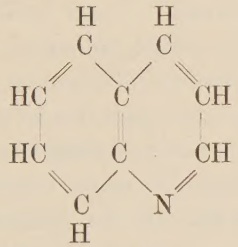
Nachdem schon früher die Synthese einiger Basen dieser Reihe, wie des Pyridins, Picolins und Collidins durch Reaktionen gelungen war, welche wenig Licht auf die Constitution derselben warfen, hat vor wenigen Jahren Baeyer eine Synthese des Chinolins aufgefunden, welche einen Schluss auf die Constitution dieser den Chinaalkaloiden

1) v. Gerichten u. Schrötter. An. Ch. Ph. 210 p. 397.
2) Wischnegradsky Berl. Ber. XIII p. 2316 f.

zu Grunde liegenden Base zu ziehen gestattet. Baeyer gelang die Ueberführung des Hydrocarbostyrils, des innern Anhydrids der Orthoamidohydrozimmtsäure in Chinolin durch Behandlung mit Phosphorpentachlorid und nachheriger Reduktion des so gebildeten Dichlorchinolins mit rauchender Jodwasserstoffsäure in Eisessig bei 240°. Und da andrerseits aus dem Chinolin durch Oxydation eine Dicarbonsäure des Pyridins gewonnen werden kann, so ist damit auch für das Pyridin die Formel wahrscheinlich gemacht, die Körner schon vor 14 Jahren vermuthungsweise aufgestellt hat: Das Pyridin sei ein Benzol, in welchem eine CH-Gruppe durch N vertreten ist, und das Chinolin leite sich in derselben Weise vom Naphtalin ab.



Pyridin.



Chinolin.

Es ist somit eine sichere Grundlage für das Studium der Alkaloide gewonnen, und es wird nun vor Allem darauf ankommen, die Beziehung derselben zu den ihnen zu Grunde liegenden Pyridinbasen aufzuklären.

Beziehungen der Alkaloide zu den Hydropyridinderivaten.

Nach einer Ansicht, welche unabhängig von einander und nahezu gleichzeitig Wischnegradsky [1]) und Koenigs [2]) geäussert haben, lassen sich die Alkaloide als hydrirte Pyridinderivate auffassen, d. h. als Pyridinbasen, welche noch Wasserstoff — und in den meisten Fällen auch noch Sauerstoff — addirt enthalten. Die Alkaloide würden hiernach in ähnlicher Beziehung zu den Pyridinbasen (oder Polymeren oder einfachen Derivaten derselben) stehen wie die Terpene und Campherarten zum Cymol. Wie man in diesen Substanzen einen reducirten Benzolring annehmen kann, so würde für die meisten Alkaloide das ringförmige Skelett eines reducirten Pyridinkernes charakteristisch sein.

Es sei mir gestattet, kurz diejenigen Zersetzungen von Alkaloiden zusammenzustellen, welche für die Auffassung jener Basen als hydrirte Pyridinderivate sprechen. Zur Rechtfertigung dieses Versuchs möchte ich namentlich den Umstand anführen, dass die wichtigen Resultate, welche die Untersuchungen der Alkaloide in den letzten zwei bis drei Jahren ergeben haben, meines Wissens noch von Niemand unter diesem Gesichtspunkt zusammengefasst worden sind.

---

1) Krakau Berl. Ber. XIII p. 2310.

2) Berl. Ber. XIV p. 98 und „Studien über die Alkaloide."

Das Piperidin $C_5H_{11}N$, eine sekundäre Base, geht beim Erhitzen mit concentrirter Schwefelsäure (auf 300 °) oder durch Oxydation mit einer alkalischen Lösung von rothem Blutlaugensalz oder mit Silberoxyd und Wasser über in das tertiäre Pyridin[1]), C_5H_5N, und in ähnlicher Weise entsteht beim Erhitzen von trocknem salzsaurem Piperidin mit Brom (auf 180 °) Dibrompyridin.[2])

Umgekehrt gelingt es auch, das Pyridin durch Reduktion mit Zinn und Salzäure in Piperidin[3]) überzuführen. Das Piperidin ist nach diesen Resultaten nichts anderes als ein hydrirtes Pyridin, dessen drei doppelte Bindungen durch Addition von sechs Wasserstoffatomen in einfache verwandelt sind, unter gleichzeitiger Bildung einer Imidgruppe.

Die grösste Aehnlichkeit mit dem Piperidin zeigt in seinem chemischen Verhalten das Coniin und besonders deutlich spricht sich dieselbe aus bei der von A. W. Hofmann studirten erschöpfenden Methylirung beider Basen, die später noch eingehender besprochen werden soll. Seiner empirischen Formel nach, wie sie von dem ebengenannten Forscher neuerdings[4]) richtig festgestellt worden ist, würde das Coniin $C_8H_{17}N$ ein höheres Homologes des Piperidins $C_5H_{11}N$ darstellen, und für eine solche Auffassung spricht ausser der eben erwähnten Aehnlichkeit des chemischen Verhaltens auch die von Wischnegradsky[5]) vorläufig mitgetheilte Bildung einer Pyridincarbonsäure bei der Oxydation des Coniins. Man darf also wohl auch

1) Königs, Berl. Ber. 1879 p. 2143.
2) Schotten, Berl. Ber. XV p. 427.
3) Königs, Berl. Ber. XIV p. 1856.
4) Berl. Ber. XIV p. 705.
5) Berl. Ber. XIII p. 2316.

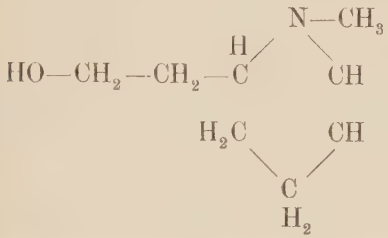
im Coniin, welches wie das Piperidin eine sekundäre Base ist, einen hydrirten Pyridinring annehmen.

Das Nicotin $C_{10}H_{14}N_2$ giebt bei Oxydation[1]) mit einer alkalischen Lösung von rothem Blutlaugensalz eine Base von der Zusammensetzung eines Dipyridins $C_{10}H_{10}N_2$, welches allerdings bis jetzt noch nicht aus dem Pyridin erhalten worden, aber unzweifelhaft ein Abkömmling desselben ist. Die umgekehrte Reaktion, die Regenerirung des Nicotins aus der letzteren Base, ist zwar bis jetzt noch nicht ausgeführt worden, indessen haben Weidel und Russo[2]) neuerdings aus dem Dipyridil $C_{10}H_8N_2$, welches beim Erwärmen des Pyridins mit metallischem Natrium entsteht, durch Behandlung mit Zinn und Salzsäure eine mit dem Nicotin isomere Base erhalten, welche manche Aehnlichkeit mit dem Nicotin zeigt und welche sie Isonicotin nannten. Dieselbe ist wie die Pflanzenbase ein tertiäres Diamin, sie besitzt stark giftige Eigenschaften und liefert bei Oxydation eine Pyridinmonocarbonsäure, welche isomer ist mit der unter denselben Umständen aus dem Nicotin entstehenden Säure. Man darf hiernach also wohl das Nicotin als Reduktionsprodukt eines Dipyridyls ansprechen, welches isomer ist mit der von Weidel und Russo untersuchten Base.

Durch Einwirkung von Brom[3]) auf das bromwasserstoffsaure Salz des Tropidins $C_8H_{13}N$ (der Base, welche aus dem Tropin $C_8H_{15}NO$, dem Spaltungsprodukt des Atropins, durch Entziehung von Wasser leicht gewonnen werden kann) entsteht (bei 165°) Aethylenbromid und Dibrompyridin.

1) Cahours & Etard Compt. rend. 90 p. 275.
2) Wiener Monatsh. 1882. p. 867.
3) Berl. Ber. XV p. 1031 u. p. 1140.

Wenn nun auch die von Ladenburg vorläufig aufgestellte Constitutionsformel des Tropins



noch der weiteren experimentellen Bestätigung bedarf, so ist damit doch jedenfalls die Existenz eines hydrirten Pyridinringes im Tropidin und Tropin sehr wahrscheinlich geworden. Es nöthigt zu dieser Annahme schon der Wasserstoffreichthum dieser Basen gegenüber dem um so viele Wasserstoffatome ärmeren Pyridin.

Auch in dem Spaltungsprodukte des Narcotins, dem Cotarnin $C_{12}H_{13}NO_3$, welches bei Oxydation ein betaïnartiges Derivat einer Pyridindicarbonsäure liefert, die sogenannte Apophyllensäure, scheint ein reducirter Pyridinring vorhanden zu sein. Es weist darauf namentlich hin die Entstehung [1]) des Bromtarconins $C_{11}H_8BrNO_3$ aus dem Bromcotarnindibromid (durch Erhitzen auf 160°).

$$C_{12}H_{12}BrNO_3,\ Br_2,\ HBr$$
$$= HBr + CH_3Br + C_{11}H_8BrNO_3HBr.$$

Dieses Bromtarconin giebt bei der Oxydation ebenso wie das Cotarnin Apophyllensäure, und als letztes Produkt der Einwirkung von Brom Dibrompyridin.

Das Morphium giebt, wie schon oben erwähnt, bei Destillation mit Zinkstaub Pyridinbasen neben Phenanthren. Bei erschöpfender Methylirung verhält sich das Morphium respective sein Aethyläther nach neueren Versuchen von

1) v. Gerichten Ann. Chem. Pharm. 210 p. 79—105.

v. Gerichten und Schrötter[1]) völlig analog dem Piperidin und dem Coniin. Die Endprodukte sind Trimethylamin und ein stickstofffreier, sauerstoffhaltiger Körper, der wahrscheinlich ein Derivat des Phenanthrens ist. Das Morphium ist hienach wahrscheinlich ebenfalls ein hydrirtes Pyridinderivat, vielleicht ein Phenanthrenchinolin, welches Wasserstoff und Sauerstoff addirt enthält. — Das Cinchonin $C_{19}H_{22}N_2O$ giebt beim Schmelzen[2]) mit Alkalien vorwiegend Chinolin und Aethylpyridin, neben einer Reihe niederer flüchtiger Fettsäuren, (Ameisensäure, Essigsäure, Buttersäure). Das Chinin verhält sich genau ebenso mit dem einzigen Unterschied, dass in diesem Falle an Stelle des Chinolins ein Methoxylchinolin auftritt. In noch glatterer Weise erhält man eine Carbonsäure des Chinolins resp. des Methoxylchinolins bei Oxydation des Cinchonins resp. Chinins mit einer schwefelsauren Lösung von Chromsäure. Ausser einem Chinolinrest ist also im Cinchonin ein zweiter Pyridinrest vorhanden und, mag man nun mit Wischnegradsky annehmen, es sei in jener Pflanzenbase ein Chinolin- und ein Aethylpyridinrest durch ein Fettsäureradical verbunden, oder mag man aus den Beobachtungen von Koenigs[3]) schliessen, im Cinchonin sei ausser einem gewöhnlichen Chinolinrest ein hydrirter und am Stickstoff methylirter Chinolinrest vorhanden $C_9H_{10}N-CH_3$, so geht in beiden Fällen aus der Anzahl der Wasserstoffatome hervor, dass wenigstens ein hydrirter Pyridin- resp. Chinolinkern vorhanden sein muss. Hierfür spricht auch der Umstand, dass bei energischer Oxydation[4]) der

1) Berl. Ber. XV p. 1484.

2) Butlerow u. Wischnegradsky. Berl. Ber. 1878 p. 1253 und ibid. 1879 p. 2093.

3) Berl. Ber. 1881 p. 1852.

4) Hoogewerff und van Dorp Ann. Chem. Pharm. 204 p. 84.

Chinaalkaloide mittelst Chamäleonlösung der eine Pyridinring völlig verbrennt, während der andere dem Chinolin resp. dem Methoxylchinolin angehörige Pyridinring in Form einer Pyridintricarbonsäure intakt erhalten wird. In demselben Sinne hat auch Wischnegradsky[1]) die von ihm gemachte Beobachtung interpretirt, dass die mehrfach erwähnte Zersetzung des Cinchonins mittelst Kaliumhydroxyd bei Gegenwart von Kupferoxyd viel glatter erfolgt ohne Bildung harziger Nebenprodukte und ohne Entwicklung von Wasserstoff unter gleichzeitiger Reduction des Kupferoxyds.

Bildung und Verhalten hydrirter Pyridinderivate.

Die obige Zusammenstellung der Fälle, in welchen Alkaloide als hydrirte Pyridinderivate nachgewiesen sind oder doch wahrscheinlich als solche angesprochen werden dürfen, legt die Aufforderung nahe, vor Allem die einfachsten hydrirten Pyridinbasen in chemischer und pharmakologischer Hinsicht zu untersuchen. Der einfachste Typus einer solchen ist das Piperidin, welches sich vom Pyridin durch Aufnahme von 6 Wasserstoffatomen ableitet. Dasselbe ist in den letzten Jahren von verschiedenen Seiten eingehend untersucht worden. Ein weiterer wichtiger Repräsentant der hydrirten Pyridinderivate ist das Tetrahydrochinolin, welches durch Reduktion des Chinolins gewonnen wird. Ich habe dasselbe auf Veranlassung von Herrn Dr. Koenigs in chemischer Beziehung einer eingehenderen Untersuchung unterworfen. Herr Prof. Filehne

1) Berl. Ber. 1880 p. 2318.

in Erlangen hatte die Güte das Tetrahydrochinolin und einige Derivate desselben auf ihre physiologische Wirkung zu untersuchen. Die von ihm angestellten Beobachtungen werde ich am Schluss der Abhandlung mittheilen.

Ehe ich zur speciellen Beschreibung des Tetrahydrochinolins übergehe, scheint es mir angemessen, die interessantesten früheren Beobachtungen über Bildung und chemisches Verhalten hydrirter Pyridinderivate zusammenzustellen.

Die Pyridinderivate zeichnen sich bekanntlich im Allgemeinen aus durch ihre grosse Beständigkeit und speciell durch die grosse Widerstandsfähigkeit gegen oxydirende Agentien. Um so auffallender muss daher die leichte Angreifbarkeit derselben durch reducirende Substanzen erscheinen. Nach den bisherigen Erscheinungen zu schliessen, nehmen alle Pyridinderivate mit Leichtigkeit Wasserstoff auf.

Bemerkenswerth ist hierbei vor Allem der Umstand, dass die tertiären Pyridin- und Chinolinbasen durch Wasserstoffzufuhr in sekundäre Basen übergehen. So giebt das Pyridin bei Reduktion mit Zinn und Salzsäure das sekundäre Hexahydropyridin oder Piperidin: das Aethylpyridin C_5H_4 (C_2H_5) N (aus Cinchonin und Chinin) giebt bei Behandlung[1]) mit Natrium und Weingeist ein Homologes des Piperidins, ein Hexahydroaethylpyridin $C_5H_4(C_2H_5)N.H_6$ welches ebenfalls eine sekundäre Base ist.

Dieser Uebergang von tertiären in sekundäre Basen, welcher sonst nur durch Abspaltung eines Kohlenwasserstoffradikals z. B. mit Halogenwasserstoffsäuren gelingt, erklärt sich bei den Pyridinbasen aus der doppelten Bindung zwischen Kohlenstoff und Stickstoff, welche durch

1) Wischnegradsky, Berl. Ber. 1880 p. 2401.

Zufuhr von Wasserstoff in eine einfache übergeführt wird unter gleichzeitiger Bildung der sekundären Imidogruppe. Dieses eigenthümliche Verhalten, welches die Pyridinbasen von den normalen tertiären Basen unterscheidet, erinnert an die bekannte Fähigkeit der Nitrile durch Addition von Wasserstoff in primäre Basen überzugehen. Mit den Nitrilen haben die Pyridinbasen eine gewisse Aehnlichkeit in der Bindung zwischen Stickstoff und Kohlenstoff, in der Polymerisirung durch metallisches Natrium, und vielleicht lassen sich auch die übrigen Abweichungen, welche diese Basen von den gewöhnlichen tertiären Basen unterscheiden, auf eine Annäherung an das Verhalten der Nitrile zurückführen. In ihrem Verhalten stehen die Pyridinbasen in der Mitte zwischen den Nitrilen und den gewöhnlichen tertiären Basen.

Das Chinolin und seine Derivate verhalten sich je nach der Wahl der Reduktionsmittel verschieden. Bei Anwendung von Zinn und Salzsäure addiren Chinolin, Oxychinolin,[1]) Cinchoninsäure[2]) (Chinolincarbonsäure $C_9H_6N.COOH$) 4 Atome Wasserstoff unter Bildung einer Imidogruppe. Bei Einwirkung anderer Reduktionsmittel, wie Natriumamalgam und Alkohol, Zink und Salzsäure, Eisessig oder Ammoniak, bildet sich aus dem Chinolin vorwiegend ein amorphes Reduktionsprodukt von der Zusammensetzung $(C_9H_9N)n$, welches wahrscheinlich ein hydrirtes Dichinolin ist.

Auch beim Acridin $C_{12}H_9N$, welches vor kurzem als ein Chinolinderivat erkannt wurde, beobachten Graebe und Caro[3]) die gleichzeitige Bildung zweier Reduktionsprodukte durch Behandlung mit Natriumamalgam und

1) Fischer u. Bedall, Berl. Ber. 1881 p. 1366.
2) Weidel, Wiener Monatsh. 1881 p. 29.
3) Ann. Chem. Pharm. 158 p. 265 u. Berl. Ber. 1880 p. 199.

Alkohol, einer krystallisirten Base $C_{24}H_{20}N_2$ und einer amorphen $C_{24}H_{22}N_2$ (?). Und in ähnlicher Weise giebt das Cinchonin $C_{19}H_{22}N_2O$ bei Reduktion mittelst Natriumamalgam und Essigsäure oder mit Zink und Schwefelsäure zwei gleichzeitig entstehende Reduktionsprodukte. $(C_{19}H_{22}N_2O)_2H_2$ und $C_{19}H_{24}N_2O$, von welchen ersteres sich nicht durch Wasserstoffzufuhr in letzteres überführen lässt.[1]) — In allen diesen Fällen verlaufen also zwei verschiedene Reduktionsprocesse, und das wasserstoffärmere Produkt lässt sich nicht durch Reduktion in das wasserstoffreichere überführen. Bei der Bildung des einen findet zugleich eine Verdoppelung des Moleküls statt, bei dem anderen nicht.

Aehnliches finden wir bei den Ketonen. Das Aceton C_3H_6O geht bei Einwirkung von Natriumamalgam über in Pinakon $(C_3H_6O)_2H_2$ und in Isopropylalkohol C_3H_8O und ersteres lässt sich durch Wasserstoffzufuhr nicht in letzteres überführen.[2]) Vielleicht lässt sich diese Parallele noch weiter führen. Wie die Bildung des Pinakons zu Stande kommt, indem der doppelt an Kohlenstoff gebundene Sauerstoff durch Aufnahme von Wasserstoff in Hydroxyl übergeht und das Kohlenstoffatom, mit welchem er verknüpft ist, mit einem entsprechenden Kohlenstoffatom eines zweiten Moleküls sich verbindet, so würde auch die Polymerisirung des Chinolins bei Reduktion erfolgen können unter gleichzeitiger Bildung einer Imidogruppe und Bindung zweier Chinolinreste durch die Kohlenstoffatome, welche vor der Reduktion mit zwei Affinitäten an Stickstoff gebunden waren. In der That scheint das amorphe Hydrochinolin eine Imido-

1) Skraup., Berl. Ber. 1878 p. 311.

2) Linnemann, Ann. Chem. Pharm. Suppl. 3 p. 379.

gruppe zu enthalten, worauf die Bildung einer Nitrosoverbindung bei Behandlung mit salpetriger Säure hinweist. Unsicher ist dagegen noch, ob und in welcher Weise zwei Chinolinreste in demselben gebunden anzunehmen sind. —

Auffallend ist die Leichtigkeit, mit welcher gewisse hydrirte Pyridinderivate ihren gesammten Stickstoff verlieren, und namentlich zeichnen sich in dieser Beziehung die Carbonsäuren des Pyridins aus.

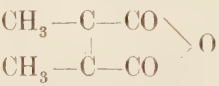
Wie Weidel [1]) zuerst im Jahre 1874 an der damals noch nicht als Pyridindicarbonsäure erkannten Cinchomeronsäure $C_7H_5NO_4$ beobachtete, giebt diese durch Oxydation des Cinchonins und des Chinins erhaltene Säure beim Kochen ihrer alkalischen Lösung mit Natriumamalgam ihren sämmtlichen Stickstoff in Form von Ammoniak ab: und es entsteht so die stickstofffreie zweibasische Cinchonsäure $C_7H_8O_6$, welche bei trockner Destillation unter Abspaltung von Wasser und Kohlensäure übergeht in die sogenannte Pyrocinchonsäure $C_6H_6O_3$. Diese Beobachtung fand sowohl Weidel selbst bei seinen späteren Untersuchungen [2]) als auch Hoogewerff und van Dorp [3]) durchaus bestätigt. Durch Reduktion mit Natriumamalgam erhielten Weidel und Brix [2]) aus der Pyrocinchonsäure die zweibasische Hydropyrocinchonsäure $C_6H_{10}O_4$; dieselbe gleicht in ihren Eigenschaften und ihren Salzen sehr der normalen Adipinsäure, mit welcher sie auch der empirischen Formel nach übereinstimmt. Sie unterscheidet sich von letzterer Säure durch den Schmelzpunkt, welcher um etwa 40° höher gefunden wurde.

1) Ann. Chem. Pharm. 173 p. 103.

2) Weidel und Schmidt, Berl. Ber. 1879 S. 1150 und Weidel und Brix, Wiener Monatsh. 1882 p. 603.

3) Ann. Chem. Pharm. 204 p. 113.

Die Pyrocinchonsäure hat W. Roser[1]) vor kurzem aufgefunden unter den Produkten der Oxydation des Terpentinöls mit Salpetersäure. Nach seinen Beobachtungen, welche durch die erwähnten Untersuchungen von Weidel und Brix bestätigt worden sind, ist die Pyrocinchonsäure das laktonartige Anhydrid einer zweibasischen Säure $C_6H_8O_4$, die beim Freiwerden aus ihren Salzen spontan ihr inneres Anhydrid regenerirt. Auf Grund dieses laktonartigen Verhaltens der Pyrocinchonsäure und ihres glatten Zerfalls in 2 Moleküle Essigsäure und Kohlensäure bei Oxydation mit dem Chromsäuregemisch hält Roser die Pyrocinchonsäure für das Anhydrid einer Dimethylfumarsäure



welche bei Reduktion die schon von Hardtmuth[2]) dargestellte, aber noch nicht genauer untersuchte Dimethylbernsteinsäure liefern müsste. Die Reduktion der Pyrocinchonsäure ist wie oben erwähnt, inzwischen von Weidel und Brix ausgeführt worden und der genauere Vergleich der so erhaltenen Hydropyrocinchonsäure mit der normalen Adipinsäure einerseits und der Dimethylbernsteinsäure anderseits muss zeigen, welche der beiden Auffassungen die richtige ist. Es scheint daher verfrüht, schon jetzt eine Erklärung für die höchst auffallende Bildung dieser Säure aus einer Dicarbonsäure des Pyridins geben zu wollen; einigermassen erinnert dieser Vorgang an die Verseifung der Nitrile, welche unter Abspaltung von Ammoniak ebenfalls Säuren von demselben Kohlenstoffgehalt liefern

$$C_7H_5NO_4 + 2H_2O + H_2 = NH_3 + C_7H_8O_6.$$

1) Berl. Ber. 1882 p. 1318.

2) Ann. Chem. Pharm. 192 p. 142.

In ähnlicher Weise, wenn auch weniger glatt als bei der Cinchomeronsäure, verläuft die Einwirkung von Natriumamalgam nach Weidel und Brix[1]) auch bei den isomeren Pyridindicarbonsäuren. Und auch die Picolinsäure, eine Monocarbonsäure des Pyridins $C_6H_5NO_2$, geht bei Behandlung mit Natriumamalgam über in eine stickstofffreie einbasische Säure von dem gleichen Kohlenstoffgehalt $C_6H_8O_3$; eine damit identische oder isomere noch nicht genauer untersuchte Säure hat Weidel[1]) auch aus der Nicotinsäure erhalten, welche ebenfalls eine Pyridinmonocarbonsäure ist. Es sei schliesslich noch erwähnt, dass die Cinchoninsäure, (Chinolincarbonsäure) ihren Stickstoff bei Reduktion mit Natriumamalgam nicht verliert. Durch Behandlung mit Zinn und Salzsäure addirt sie, in derselben Weise wie Chinolin und Oxychinolin, 4 Atome Wasserstoff.

Eine andere Methode aus hydrirten Pyridinderivaten den Stickstoff zu eliminiren hat A. W. Hofmann aufgefunden gelegentlich des Studiums der Methylderivate des Piperidins und des Coniins.[2]) Durch successive Behandlung mit Jodmethyl und Destillation der erhaltenen Ammoniumverbindungen mit Alkali werden schliesslich ungesättigte Kohlenwasserstoffe erhalten, die denselben Kohlenstoffgehalt zeigen wie die ursprüngliche Base, während der Stickstoff in Form von Trimethylamin austritt.

So entsteht aus dem Piperidin durch Einwirkung von Jodmethyl zunächst Dimethylpiperidylammoniumjodid $C_5H_{10}N(CH_3)_2 \cdot J$; dieses liefert bei Destillation mit Alkali neben Wasser zunächst eine unzersetzt flüchtige Base $C_7H_{15}N = C_5H_9(CH_3)_2N$ das Dimethylpiperidin

$$C_5H_{10}(CH_3)_2N.OH = H_2O + C_5H_9(CH_3)_2N$$

1) Wiener Monatsh. 1882 p. 603.
2) Berl. Ber. 1881 p. 659 u. 705.

Das Dimethylpiperidin vereinigt sich nach Art tertiärer Basen noch mit einem Molekül Jodmethyl zu Trimethylpiperidylammoniumjodid $C_5H_9(CH_3)_3NJ$. Das der letztgenannten Formel entsprechende Ammoniumhydroxyd, welches durch Behandlung mit feuchtem Silberoxyd gewonnen wird, zerfällt nun beim Erhitzen für sich hauptsächlich in Trimethylamin, Wasser und einen ungesättigten Kohlenwasserstoff C_5H_8, das sogenannte Piperylen, welches nach 4 Atome Brom zu addiren vermag, also offenbar eine offene Kohlenstoffkette und keine ringförmige Anordnung mehr enthält

$$C_5H_9(CH_3)_3NOH = C_5H_8 + (CH_3)_3N + H_2O.$$

Es ist bemerkenswerth, dass diese Reaktion nach A. W. Hofmann nur erfolgt bei Einführung von Methylradicalen, nicht aber von anderen Alkoholradicalen. Auffallend ist ferner, dass beim Erhitzen des Dimethylpiperidins in einen Strom trockner Salzsäure unter Abspaltung von Chlormethyl das normale Methylpiperidin zurückgebildet wird.

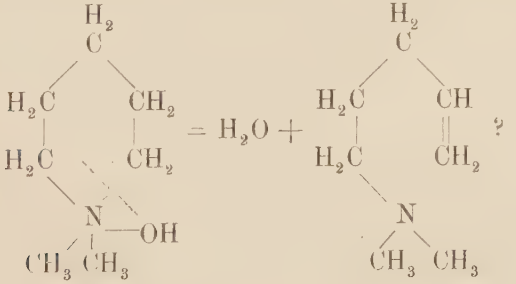
Vollkommen ähnlich dem Piperidin verhält sich nach A. W. Hofmann auch das Coniin bei erschöpfender Methylirung. Es entsteht auch in diesem Fall in letzter Phase, neben Trimethylamin und Wasser, ein ungesättigter Kohlenwasserstoff, das sogenannte Conylen C_8H_{14}. Interessant ist der Umstand, dass derselbe Kohlenwasserstoff von Wertheim [1]) schon früher aus dem Coniin auf eine völlig andere und wie es scheint noch glattere Art erhalten wurde. Nach den Beobachtungen von Wertheim liefert das Azoconydrin $C_8H_{16}N_2O$, welches nach den neueren Untersuchungen von A. W. Hofmann nichts anderes ist als das normale Nitrosamin des Coniins $C_8H_{16}N—NO$,

1) Ann. Chem. Pharm. 123 p. 157 und ib. 130 p. 269.

beim Erwärmen mit Phosphorsäureanhydrid, unter Abspaltung von Wasser und Entwicklung von Stickstoff, Conylen. Die Sprengung des Pyridinringes und die Elimination des Stickstoffs in der Form von Trimethylamin, wie sie A. W. Hofmann gelehrt hat, ist sicherlich in hohem Grade auffallend. Eine Erklärung der hierbei stattfindenden Processe wird sich erst geben lassen, wenn die Constitution des so entstehenden ungesättigten Kohlenwasserstoffs erkannt ist. Vorläufig nimmt Hofmann eine ähnliche Wanderung der Methylgruppe vom Stickstoff zum Kohlenstoff an, wie er dies früher in Gemeinschaft mit Martius bei der Methylirung aromatischer Basen nachgewiesen hat. Hiergegen scheint mir die Rückbildung des gewöhnlichen Methylpiperidins aus dem Dimethylpiperidin

$$\begin{array}{c} CH_3 \\ | \\ [C_5H_9] = N(CH_3) \end{array}$$

durch Einwirkung von Salzsäure bei höherer Temperatur zu sprechen, bei welcher man nach den bisherigen Analogien viel eher ein Loslösen der an Stickstoff gebundenen Methylgruppe als der an Kohlenstoff gebundenen erwarten sollte. Es ist vielleicht richtiger eine Sprengung des Pyridinringes durch Loslösung der Kohlenstoff- Stickstoff-Bindung (an der punktirten Stelle) schon bei der Bildung des Dimethylpiperidins (resp. -Coniins) aus der entsprechenden Ammoniumverbindung anzunehmen.



Die fernere Spaltung bei Anlagerung einer weiteren Methylgruppe an den Stickstoff würde dann vollkommen im Einklang stehen mit den Beobachtungen, die Hofmann[1]) über das Verhalten der quaternären Basen mit gemischten Alkoholradicalen gemacht hat, unter welchen sich mindestens eine Methylgruppe befindet. Aber auch hiernach muss die leichte Rückbildung des Methylpiperidins aus dem Dimethylpiperidin einigermassen befremden.

Die erwähnte Spaltung jener Trimethylammoniumverbindungen erinnert einigermassen an den von Baeyer und Caro beobachteten Zerfall des Nitrosodimethylanilins, welches beim Kochen mit Alkalien sich in Dimethylamin und Nitrosophenol spaltet. Auch bei jenen methylirten und hydrirten Pyridinderivaten könnte zunächst ein ähnlicher Zerfall stattfinden in Trimethylamin und in einen ungesättigten Alkohol, der bei der hohen Temperatur unter Abspaltung von Wasser den ungesättigten Kohlenwasserstoff liefern würde.

Wenn nun auch der Mechanismus jener Spaltung hydrirter und erschöpfend methylirter Pyridinderivate noch der Aufklärung bedarf, so hat man doch schon begonnen diese Reaktion für den Abbau der Alkaloide zu verwerthen, so bei dem Tropin[2]) und beim Morphium.[3]) Es scheint diese Reaktion bei den Alkaloiden zu einer ähnlichen wichtigen Rolle berufen zu sein, wie sie die von Baeyer entdeckte Reduktion sauerstoffhaltiger aromatischer Verbindungen mittelst Zinkstaub bei der Aufklärung und Erforschung der Farbstoffe (des Alizarins, Indigos) gespielt hat.

1) Berl. Ber. 1881 S. 494.

2) Merling, Berl. Ber. 1881 S. 1829 und Ladenburg Berl. Ber. 1881 S. 2126.

3) v. Gerichten u. Schrötter, Ann. Chem. Pharm. 210 p. 396.

Wie hierdurch die Darstellung sauerstofffreier Verbindungen gelingt, so erlaubt die Hofmann'sche Methode aus manchen Alkaloiden stickstofffreie Verbindungen darzustellen, von deren Studium wir gewiss werthvolle Aufschlüsse über die Natur der betreffenden Alkaloide erwarten dürfen.

Tetrahydrochinolin.

Die leichte Angreifbarkeit des Chinolins durch reducirende Agentien ist zuerst von Koenigs [1]) beobachtet worden. Derselbe erhielt durch Behandlung mit Zinkstaub und Eisessig ein amorphes Reduktionsprodukt $(C_9H_9N)_2$. Wischnegradsky [2]) theilte später in einigen kurzen Angaben mit, dass er ausser diesem festen Reduktionsprodukt noch ein flüssiges erhalten habe, durch Behandlung des Chinolins mit Zink und Salzsäure oder besser mit Zinn und Salzsäure und charakterisirte dasselbe später als eine sekundäre Base von der Zusammensetzung eines Tetrahydrochinolins. Nahezu gleichzeitig mit der zuletzt citirten Mittheilung von Wischnegradsky hatte auch Koenigs [3]) die Beobachtung gemacht, dass bei Einwirkung von Natriumamalgam und Alkohol neben dem schon früher erwähnten festen Körper ein flüssiges Tetrahydrochinolin entsteht, dessen Verhalten er übereinstimmend fand mit den Angaben von Wischnegradsky.

Die bisher vorliegenden Notizen über die Gewinnung und die Eigenschaften dieser Base sind so kurz, dass es mir zunächst zweckmässig scheint, dieselben hier zu vervollständigen.

1) Berl. Ber. XII p. 101 u. 252.
2) Berl. Ber. XII p. 1481 u. XIII p. 2400.
3) Berl. Ber. XIV p. 100.

Die beste Methode zur Darstellung des Tetrahydrochinolins besteht in der von Wischnegradsky empfohlenen Reduktion mit Zinn und Salzsäure. Um möglichst gute Ausbeute zu erzielen und namentlich die Bildung grösserer Mengen des amorphen Reduktionsproduktes zu verhindern, ist es am besten das Chinolin in einem grossen Ueberschuss (20—30 Thl.) concentrirter Salzsäure zu lösen, und allmählich granulirtes Zinn (circa 3 Thl.) unter Erwärmen auf dem Wasserbade hinzuzufügen. Man erwärmt anfangs nur gelinde, um nicht zu viel Wasserstoff für die Reduktion zu verlieren und erhitzt erst nach längerem Digeriren stärker, schliesslich zum Kochen. Doch gelingt es auch so nicht vollständig das Chinolin in die betreffende Hydrobase überzuführen; selbst nach 2- bis 3tägigem Erwärmen von 10 Gramm Chinolin in 300 Gramm Salzsäure, unter allmählichem Zusatz von 35 Gramm Zinn war noch ein Theil der ursprünglichen Base unangegriffen.

Nach erfolgter Auflösung des Zinns verjagt man die überschüssige Salzsäure, übersättigt mit Natronlauge und destillirt im gespannten Wasserdampfstrom, so lange eine Probe des Destillats mit Schwefelsäure und Kaliumdichromat sich noch dunkel färbt. Mit den Wasserdämpfen geht ein gelb gefärbtes Oel über, bestehend aus Tetrahydrochinolin und unangegriffenem Chinolin. Im Kolben hinterbleibt etwas amorphes Hydrochinolin, welches durch Auskochen des Niederschlags mit Alkohol oder Benzol gewonnen werden kann.

Zur Trennung des Tetrahydrochinolins vom unveränderten Chinolin schüttelt man das Destillat mit Aether aus, trocknet die ätherische Lösung mit festem Aetzkali und leitet trockene gasförmige Salzsäure ein, wodurch das salzsaure Salz ausgefällt wird. Dieses erhält man vollkommen weiss und rein durch zwei- bis dreimaliges Um-

krystallisiren aus kochendem absoluten Alkohol. Aus dem salzsauren Salz kann die Base durch Natronlauge freigemacht werden.

Ein zweiter Weg zur Reinigung des Tetrahydrochinolins besteht darin, dass man das Destillat mit Schwefelsäure ansäuert, etwas einengt und mit salpetrigsaurem Natron versetzt, bis der Geruch nach salpetriger Säure auftritt. Chinolin wird hierbei nicht verändert, während Tetrahydrochinolin eine Nitrosoverbindung bildet, die aus der schwach sauren Lösung mit Aether ausgeschüttelt werden kann. Die ätherische Lösung wird zur Entfernung von Spuren von Chinolin mit verdünnter Schwefelsäure, dann mit verdünnter Natronlauge zur Entfernung von überschüssiger salpetriger Säure ausgeschüttelt, darauf der Aether abdestillirt und die Nitrosoverbindung mit Zinn und Salzsäure behandelt, wodurch unter gleichzeitiger Bildung von Ammoniak Tetrahydrochinolin regenerirt wird.

Die erste Methode liefert nach meinen Erfahrungen ein reineres Produkt, während nach der zweiten Methode ein an der Luft veränderliches Oel entsteht, in Folge eines geringen Gehaltes von Hydrazin, das auch durch Schütteln mit gelbem gefällten Quecksilberoxyd nur schwer vollständig zu entfernen ist.

Das Tetrahydrochinolin bildet in reinem Zustand ein farbloses Oel, das sich leicht an der Luft etwas gelblich färbt. Es siedet bei 244—246° unter 724 mm Barometerdruck.

Auffallend ist es, dass das Tetrahydrochinolin etwa 15 Grad höher siedet als das Chinolin, während sonst die hydrirten Derivate niedriger sieden als die zugehörigen wasserstoffärmeren Körper. So sieden z. B. die aromatischen Hexahydroderivate durchgehends niedriger als die

Kohlenwasserstoffe der Benzolreihe, das Piperidin um etwa 10 Grad niedriger als das Pyridin.

Im Kältegemisch erstarrt das Tetrahydrochinolin zu farblosen Nadeln und schmilzt wieder bei Zimmertemperatur. Geringe Verunreinigungen mit Chinolin scheinen das Festwerden zu verhindern. Es ist leichter löslich in Wasser als das Chinolin. Mit Eisenchlorid oder mit Kaliumdichromat entstehen bei grosser Verdünnung dunkel gefärbte Lösungen, namentlich die letztere Reaktion ist sehr empfindlich; bei grösserer Concentration entsteht ein amorphes Produkt. Dasselbe bildet sich auch bei der Oxydation mit feuchtem Silberoxyd und mit Jod in Jodkalium und erinnert in seinem ganzen Verhalten an das amorphe Reduktionsprodukt des Chinolins.

Salze des Tetrahydrochinolins.

Das Tetrahydrochinolin ist eine starke Base, die mit Säuren gut krystallisirende Salze bildet.

Das salzsaure Salz $C_9H_{11}N \cdot HCl$ krystallisirt aus absolutem Alkohol in feinen Prismen vom Schmelzpunkt 180° 181°; es ist leicht löslich in Wasser und krystallisirt daraus in Tafeln.

Das Platindoppelsalz $(C_9H_{11}N \cdot HCl)_2PtCl_4$ bildet röthlichgelbe Krystalle, die bei 200° unter Gasentwicklung schmelzen.

0,2355 Gramm des bei 100° getrockneten Platinsalzes gaben 0,0676 Gramm metallisches Platin

	berechnet	gefunden
Pt	28,74	28,71

Das bromwasserstoffsaure und das jodwasserstoffsaure Salz krystallisiren ebenfalls gut aus Alkohol in weissen Prismen.

Das saure schwefelsaure Salz, $C_9H_{11}N \cdot SO_4H_2$ entsteht, wenn man eine alkolische Lösung der Base mit der berechneten Menge reiner concentrirter Schwefelsäure versetzt. Es krystallisirt aus Alkohol in schönen Prismen vom Schmelzpunkt 136—137 °, aus Wasser bei langsamen Verdunsten der Lösung in grossen Tafeln. Herr Professor Groth in Strassburg hatte die Güte, einige Flächen derselben zu messen. Er fand:

Schwefelsaures Tetrahydrochinolin Krystallsystem: monosymetrisch

$$a : b : c = 1.5503 : 1 : 1.7353$$
$$\beta = 74^0\,44^1/_2'$$

Farblose Tafeln, verlängert nach der Symmetrieaxe. Beobachtete Flächen:

e = (101) + P ∝
d = (101) — P ∝
c = (001) o P schmal und nicht immer vorhanden
m = (110) ∞ P
o = (111) — P
m : m = 110 : 110 = 67 ° 32′
d : c = 101 : 001 = 39 ° 50′
d : e = 101 : 101 = 96 ° 41′

Spaltbar nach c (001) vollkommen.

0,2385 Gr. des schwefelsauren Salzes gaben 0,2405 Gr. Bariumsulfat entsprechend 0,1011 Gramm Schwefelsäure

	berechnet	gefunden
SO_4H_2	42,42	42,39

Eine Lösung von Goldchlorid giebt mit salzsaurem Tetrahydrochinolin einen anfangs gelben Niederschlag der schnell schon bei gewöhnlicher Temperatur reducird wird.

Versetzt man eine alkoholische Lösung des Tetrahydrochinolins mit einer alkoholischen Lösung von Silber-

nitrat, so tritt sofortige Zersetzung ein unter Ausscheidung eines braunen Niederschlags und Bildung eines geringen Silberspiegels. Langsamer erfolgt die Zersetzung in wässriger Lösung.

Das pikrinsaure Salz bildet schöne gelbe Nadeln, die in viel Wasser löslich sind und beim Erwärmen unter Wasser schmelzen.

Das weinsaure und das oxalsaure Salz sind leicht in Wasser löslich.

Ferner bildet das Tetrahydrochinolin eine Reihe sehr schön krystallisirende Doppelsalze.

Das Zinnchlorür-Doppelsalz ist ziemlich leicht löslich in Wasser.

Das Zinkchlorid-Doppelsalz bildet weisse in Wasser sehr leicht lösliche Nadeln.

Mit Quecksilberchloid entsteht ein Doppelsalz, das in weissen Nadeln krystallisirt und in kaltem Wasser sehr schwer, leichter in heissem löslich ist.

Nitrosotetrahydrochinolin.

Die Zugehörigkeit des Tetrahydrochinolins zur Klasse der sekundären Basen wurde nahezu gleichzeitig von Wischnegradsky [1]) erkannt, welcher kurz eine Acetyl- und eine Benzoylverbindung und die Aethylirung des Tetrahydrochinolins beschrieb und von Koenigs,[2]) welcher die Bildung eines Nitrosamins beobachtete. Das Nitrosamin fällt auf Zusatz von salpetrigsaurem Natron zu einer schwach sauren Lösung von Tetrahydrochinolin als nahezu farbloses Oel aus, während zugleich eine geringe Menge einer in Natronlauge mit gelbbrauner Farbe löslichen

1) Berl. Ber. XIII S. 2400.
2) Berl. Ber. XIV S. 100.

Verbindung gebildet wird. Es ist in concentrirten Säuren löslich und giebt mit concentrirter Schwefelsäure und Phenol die Liebermann'sche Reaktion.

Mit einem Ueberschuss von salpetrigsaurem Natron oder noch rascher beim Schütteln mit mässig concentrirter Salpetersäure (1 Vol. Salpetersäure und 2 Vol. Wasser) bei gewöhnlicher Temperatur, verwandelt sich die obige Nitrosoverbindung in eine aus Aether oder Ligroin in gelben sternförmig gruppirten Nadeln krystallisirende neue Verbindung, die in verdünnten Säuren und Alkalien unlöslich ist. Aus kochendem Alkohol wurden schöne gelbe Nadeln erhalten, vom Schmelzpunkt 137—138°. Die Verbrennung der bei 100° getrockneten Substanz ergab Zahlen, die auf die Formel eines Nitronitrosotetrahydrochinolins $C_9H_9\begin{matrix}NO_2\\N-NO\end{matrix}$ führen.

0,2827 Gramm der bei 100° getrockneten Substanz gaben

0,5445 Gramm CO_2 entsprechend 0,1485 Gramm C und 0,1107 Gramm H_2O entsprechend 0,0123 Gramm H

	gefunden	berechnet
C =	52,52	52,17
H =	4,35	4,35

Es sei hier beiläufig ein Versuch erwähnt, aus dem Nitrosotetrahydrochinolin durch Einwirkung von Phosphorsäureanhydrid in ähnlicher Weise einen ungesättigten Kohlenwasserstoff zu erhalten, wie Wertheim[1]) aus dem Nitrosoconiin das Conylen erhielt. Der angestellte Versuch führte zu keinem Resultat. Die Nitrosoverbindung zersetzte sich unter Einwirkung von Stickoxyd und Bildung schmieriger Substanzen.

1) Ann. Chem. Pharm. 123 p. 171 u. Bd. 130. p. 269.

Das Nitrosotetrahydrochinolin wird wie alle Nitrosamine bei energischer Reduktion mit Zinn und Salzsäure gespalten in Ammoniak und in die sekundäre Base; bei gemässigter Reduktion nach dem von E. Fischer[1]) angegebenen Verfahren liefert dasselbe das Hydrazin des Tetrahydrochinolins.

Tetrahydrochinolinhydrazin.

Zur Darstellung desselben reducirt man das Nitrosamin in alkoholischer Lösung mit Zinkstaub und Eisessig unter Erwärmen auf dem Wasserbad. Als eine abfiltrirte Probe sich in verdünnter Schwefelsäure klar löste, wurde vom überflüssigen Zinkstaub abfiltrirt, der Alkohol verjagt, mit Natronlauge alkalisch gemacht und mit Aether ausgeschüttelt. Der ätherischen Lösung wurde das Hydrazin zur Reinigung von etwa unangegriffenem Nitrosamin durch Schütteln mit verdünnter Schwefelsäure entzogen, darauf wurde es mit kohlensaurem Natron in Freiheit gesetzt und mit einer frischen Portion Aether ausgeschüttelt. Zur Reinigung fällt man aus der ätherischen Lösung das Hydrazin mit mässig verdünnter Schwefelsäure (ca. 1 : 5) und krystallisirt das schwefelsaure Salz aus heissem Wasser um.

Das Tetrahydrochinolinhydrazin $C_9H_{10}N{-}NH_2$ krystallisirt aus Ligroin nach dem Behandeln mit Thierkohle in weissen Krystallen, die bei 55—56° schmelzen. Es siedet unter 710 mm Barometerdruck gegen 255° unter theilweiser Zersetzung, die sich durch das Auftreten eines starken Ammoniakgeruches und durch die dunkle Färbung des Destillats zu erkennen giebt, indessen scheint der grösste Theil unzersetzt überzugehen.

---

1) Ann. Chem. Pharm. 199 p. 281.

Eine Verbrennung der aus Ligroin umkrystallisirten Substanz ergab folgende Zahlen:

0,1821 Gramm Substanz gaben:

0,4908 Gramm CO_2 entsprechend 0,1338 Gramm C
0,5416 Gramm H_2O entsprechend 0,0157 Gramm H

ferner 0,1713 Gramm Substanz gaben 30 cc feuchten N bei 21,5 und unter 722 mm Barometerdruck

gefunden	berechnet für $C_9H_{10}NNH_2$
C = 72,92	72,97
H = 8,67	8,11
N = 18,78	18,92
100,37	100,00

Das schwefelsaure Salz ist in kaltem Wasser ziemlich schwer löslich und krystallisirt in gelben glänzenden Blättchen. Es entspricht der Formel

$$(C_9H_{10}NNH_2)_2SO_4H_2 + 2H_2O.$$

0,6654 Gramm der lufttrockenen Substanz verloren beim Trocknen bei 110° 0,0568 Gramm Wasser

	berechnet	gefunden
$2H_2O$	8,37	8,53

0,2840 Gramm der bei 110° getrockneten Substanz gaben 0,1660 Gramm Bariumsulfat entsprechend 0,0698 Gr. Schwefelsäure

	berechnet	gefunden
SO_4H_2	24,62	24,57

Das salzsaure Salz ist in kaltem Wasser ziemlich leicht löslich und fällt auf Zusatz von concentrirter Salzsäure krystallinisch aus.

Das Hydrazin reducirt die Fehling'sche Lösung beim Kochen ziemlich leicht, während das Tetrahydrochinolin nur sehr langsam von derselben oxydirt wird.

Ferner reducirt es in der Kälte sofort die Lösungen von Gold und Platin unter Ausscheidung der Edelmetalle, etwas schwieriger die Lösung von Quecksilbersalzen.

Von Natriumnitritlösung wird es in Nitrosotetrahydrochinolin und Stickoxydul umgesetzt nach der Gleichung:

$$C_9H_{10}NNH_2 + 2NO_2H = C_9H_{10}NNO + N_2O + 2H_2O.$$

Tetrahydrochinolintetrazon.

Da das Tetrahydrochinolinhydrazin ein sekundäres Hydrazin ist, so war zu erwarten, dass man dasselbe ebenso wie das Methylphenylhydrazin $\begin{matrix} C_6H_5 \\ CH_3 \end{matrix}\!\!>\!N - NH_2$ und das Diphenylhydrazin[1] $(C_6H_5)_2N—NH_2$ zu einem Tetrazon oxydiren könne:

$$C_9H_{10}NNH_2 + 2O = C_9H_{10}NN{=}NNC_9H_{10} + 2H_2O.$$

In der That gelang so die Darstellung des Tetrazons. Schüttelt man eine ätherische Lösung von Tetrahydrochinolinhydrazin mit gefälltem gelben Quecksilberoxyd unter sorgfältiger Abkühlung, so wird dieses schnell reducirt. Man filtrirt ab, befreit die ätherische Lösung von unverändertem Hydrazin durch Schütteln mit verdünnter Schwefelsäure und erhält dann das Tetrazon nach dem Verdunsten des Aethers in feinen gelblich gefärbten Prismen. Sie lösen sich leicht in Chloroform, Aether, Schwefelkohlenstoff, Benzol, sehr schwer in Alkohol und gar nicht in Wasser. Zur Reinigung kocht man die Lösung in Benzol mit Thierkohle und fällt das concentrirte Filtrat mit Alkohol. Man erhält so kleine gelblich gefärbte Prismen, die

1) E. Fischer, Ann. Chem. Pharm. 190, p. 167 und ib. 190 p. 174.

bei 160° schmelzen und die bei schnellem Erhitzen verpuffen.

Eine Elementaranalyse ergab folgende Zahlen:

0,1940 Gramm Substanz gaben

0,5251 Gramm CO_2 entsprechend 0,1432 Gramm C und 0,1204 Gramm H_2O entsprechend 0,0134 Gramm H

gefunden	berechnet für $C_{18}H_{20}N_4$
C = 73,81	73,97
H = 6,91	6,85

Das Tetrazon löst sich in concentrirten Säuren schon in der Kälte unter Gasentwicklung und Rothfärbung auf. Bei längerem Kochen mit verdünnter Salzsäure oder Schwefelsäure zersetzt es sich unter Gasentwicklung und Bildung von Tetrahydrochinolin und Chinolin.

Da das Tetrazon sich in den verdünnten Säuren sehr schwer löst, so erfolgt diese Zersetzung nur langsam; rascher geht sie vor sich beim Erwärmen von Tetrazon in Eisessig, worin es mit grüner Farbe, die schnell ins Braune übergeht, leicht löslich ist. Das Tetrahydrochinolintetrazon unterscheidet sich wesentlich von dem kürzlich von Knorr[1]) untersuchten Tetrazon des Piperidins durch seine nicht basischen Eigenschaften, — ein ähnlicher Unterschied, wie er sich findet zwischen den bisher bekannten Tetrazonen der Fettreihe und der aromatischen Gruppe. Aehnlich, wie das Tetraethylazon, ist auch das Tetrazon des Piperidins eine starke Base, die sich in Säuren leicht löst, während das Tetrazon des Tetrahydrochinolins sich ganz so verhält, wie die von E. Fischer untersuchten aromatischen Tetrazone.

1) Berl. Ber. XV p. 859.

Tetrahydrochinolinharnstoff.

Das Tetrahydrochinolin liefert nach dem Verfahren von Weith[1]) mit Leichtigkeit einen Harnstoff. Versetzt man eine Lösung von salzsaurem Tetrahydrochinolin (6 Gramm) mit der äquivalenten Menge Kaliumcyanat (3 Gramm), so trübt sich bald die Flüssigkeit und nach ungefähr einer Stunde ist sie schon bei gewöhnlicher Temperatur zu einem Brei von weissen Nadeln erstarrt. Diese werden abgesaugt und aus heissem Wasser umkrystallisirt. Die Analyse ergab Zahlen, die auf Tetrahydrochinolinharnstoff stimmten.

0,2162 Gramm Substanz gaben

0,5412 Gramm CO_2 entsprechend 0,1476 Gramm C
0,1416 Gramm H_2O entsprechend 0,0157 Gramm H

ferner 0,2491 Gramm Substanz gaben

36 cc feuchten N bei 22° unter 716 mm Barometerdruck

	gefunden	berechnet für $C_{10}H_{12}N_2O$
C	68,27	68,18
H	7,26	6,82
N	15,82	15,91

Der Tetrahydrochinolinharnstoff $NH_2CONC_9H_{10}$ bildet lange weisse Nadeln, die bei 146°,5 schmelzen. Er ist wenig löslich in kaltem, reichlich in heissem Wasser, fast unlöslich in Alkohol. Verdünnte Säuren sind ohne Einwirkung; beim Kochen mit verdünnten Alkalien zerfällt der Harnstoff in Tetrahydrochinolin, Kohlensäure und Ammoniak:

$$NH_2CONC_9H_{10} + H_2O = C_9H_{11}N + CO_2 + NH_3.$$

5) Berl. Ber. IX S. 820.

Schwefelkohlenstoff, der mit Piperidin höchst energisch reagirt, wirkt auf Tetrahydrochinolin kaum ein. Ebenso erfolglos war ein Versuch aus Rhodanammonium durch Erhitzen mit Tetrahydrochinolin einen Sulfoharnstoff zu erhalten.

Einwirkung von Methyljodid auf Tetrahydrochinolin.

Die Vermuthung von Koenigs,[1]) dass im Cinchonin und im Chinin ein Methylhydrochinolinrest enthalten sei, hat durch die jüngsten Untersuchungen von Weidel und Hazura,[2]) über die Destillationsprodukte, welche entstehen, wenn man das bei der Darstellung der Cinchoninsäure erhaltene Nebenprodukt mit Zinkstaub erhitzt, eine weitere Stütze gefunden. Ferner steht hiermit auch die physiologische Wirkung der hydrirten und am Stickstoff methylirten Chinolinderivate im Einklang, welche eine ähnliche (s. später) ist, wie die der Chinaalkaloïde. Es war daher von grossem Interesse, die Einwirkung von Methyljodid auf Tetrahydrochinolin genauer zu studiren.

Wischnegradsky[3]) erhielt bei der Einwirkung von Aethyljodid auf Tetrahydrochinolin Aethyltetrahydrochinolin, welches sich noch mit einem Molekül Aethyljodid zu Diäthyltetrahydrochinolinjodid verbindet.

Ganz analog verhält sich das Methyljodid. Fügt man in einem Kölbchen mit einem Rückflusskühler zu Tetrahydrochinolin (4 Mol.) nach und nach Methyljodid (5 Mol.), so tritt unter starker Erwärmung eine heftige Reaktion ein.

---

1) Berl. Ber. 1881 p. 1852.
2) Wiener Monatsch. 1882 S. 770.
3) Berl. Ber. XIII. S. 2400.

Man sucht die Reaktion durch gutes Abkühlen zu mässigen und beendet sie schliesslich durch Erwärmen auf dem Wasserbad. Der Inhalt des Kölbchens erstarrt zu einer gelben krystallinischen Masse. Nach dem Verjagen von etwas überschüssigem Methyljodid löst man den Inhalt in Wasser und versetzt mit Natronlauge. Hierdurch wird nur das jodwasserstoffsaure Salz des Monomethyltetrahydrochinolins und des unverändert gebliebenen Tetrahydrochinolins zerlegt, die man mit Aether ausschütteln kann, während das Dimethyltetrahydrochinolinjodid in der alkalischen Lösung bleibt. Durch Abdestilliren des Aethers erhält man die Monomethylverbindung, der noch etwas unverändertes Tetrahydrochinolin beigemengt ist. Die Trennung durch die ferrocyanwasserstoffsauren Salze gelingt nicht, da beide zu schwer löslich sind, ebensowenig durch Behandlung mit salpetriger Säure, da diese auch die Methylverbindung angreift.

Die Entfernung des Tetrahydrochinolins gelingt am Besten durch Behandlung mit Essigsäureanhydrid oder mit Benzoylchlorid. Man erhitzt längere Zeit mit 3 Theilen Essigsäureanhydrid auf 150—160° im Oelbad, fraktionirt dann und lässt das bei 230—260° übergehende über verdünnter Natronlauge stehen zur Entfernung von Spuren von Essigsäure. Darauf schüttelt man mit Aether aus und destillirt die Methylverbindung ab. Oder man erwärmt mit Benzoylchlorid[1]) auf dem Wasserbad, versetzt mit verdünnter Schwefelsäure, schüttelt mit Aether aus zur Entfernung von überschüssigem Benzoylchlorid und von Benzoylhydrochinolin, macht die saure Lösung alkalisch,

1) Bei längerem Erwärmen mit Benzoylchlorid färbt sich die Masse grün und man erhält ausser dem Benzoylhydrochinolin ein nicht näher untersuchtes festes basisches Produkt, welches vielleicht nach Art der von O. Fischer beobachteten Condensations-

schüttelt mit Aether aus und erhält nach dem Abdestilliren desselben das Methyltetrahydrochinolin als eine gelbe Flüssigkeit, die unter 720 mm Barometerdruck bei 242 bis 244° siedet.

Eine Verbrennung lieferte folgende Zahlen:

0,1582 Gramm gaben

0,4744 Gramm CO_2 entsprechend 0,1293 Gramm C
0,1278 Gramm H_2O entsprechend 0,0142 Gramm H.

Ferner gaben 0,2601 Gramm Substanz 22,5 cc feuchten N bei 17°,5 unter 723 mm Barometerdruck

	gefunden	berechnet für $C_9H_{10}N.CH_3$
C	81,73	81,63
H	8,97	8,84
N	9,71	9,52

Eine saure Lösung giebt mit salpetrigsaurem Natron eine intensiv gelbrothe Lösung, aus welcher Alkalien ein Oel ausscheiden, welches die Liebermann'sche Nitroso-Reaktion zeigt, und durch Kochen mit Alkalien nicht merklich angegriffen wird. Auf Zusatz von mässig concentrirter Salpetersäure scheidet sich ein fester gelber Niederschlag aus; wahrscheinlich bilden sich dem Nitroso- und dem Nitrodimethylanilin analoge Körper. Metallisches Natrium ist ohne Einwirkung auf Methyltetrahydrochinolin; es scheint demnach die doppelte Bindung zwischen Kohlenstoff und Stickstoff nothwendig zu sein zur Bildung von dichinolinartigen Körpern. Beim Durchleiten durch ein rothglühendes Rohr entsteht Indol.

---

produkte von Säurechloriden mit tertiären aromatischen Basen, z. B. Dimethylanilin sich bildet. Es verdient daher die Reinigung des Methylhydrochinolins durch Behandlung mit Essigsäureanhydrid den Vorzug vor der Trennung durch Benzoylchlorid.

Die einfachen Salze des Methyltetrahydrochinolins sind an der Luft leicht zerfliesslich und krystallisiren schwer.

Die Platindoppelverbindung $(C_9H_{10}N(CH_3).HCl)_2PtCl_4$ fällt auf Zusatz von $PtCl_4$ zu der salzsauren Lösung der Base in der Kälte in Form eines ziegelrothen krystallinischen Niederschlags. Eine Platinbestimmung des bei 100—110° getrockneten Salzes, welches bei 177° unter Schwärzung und Gasentwicklung schmolz, ergab 27,57 % Pt statt der berechneten 27,64 %.

0, 1933 Gramm Substanz hinterliessen beim Glühen 0,0533 Gramm Pt.

Das saure schwefelsaure Salz, von dessen physiologischer Wirkung weiter unten die Rede sein wird, entsteht beim Versetzen einer alkoholischen Lösung der Base mit der berechneten Menge Schwefelsäure und krystallisirt in weissen Prismen. Es sei an dieser Stelle erwähnt, dass ich auch aus dem zuerst von Wischnegradsky dargestellten Aethyltetrahydrochinolin ein gut krystallisirendes schwefelsaures Salz erhielt.

Bei der Einwirkung von Methyljodid entsteht gleichzeitig Dimethyltetrahydrochinolin, zu dessen Isolirung man zweckmässig die von E. Fischer[1]) zuerst angegebene Methode befolgt. Die alkalische Flüssigkeit, welche durch Ausschütteln mit Aether von dem Methyltetrahydrochinolin und Tetrahydrochinolin befreit ist, wird mit Schwefelsäure angesäuert und mit gelbem Blutlaugensalz versetzt, wodurch ein voluminöser weisser Niederschlag entsteht. Dieser wird abgesaugt, gut ausgewaschen und in Wasser suspendirt mit Kupfervitriol bei gelinder Wärme zersetzt. Aus der vom ferrocyanwasserstoffsauren Kupfer abfiltrirten Lösung entfernt man das überschüssige

1) Ann. Chem. Pharm. 190 p. 184.

Kupfer und die Schwefelsäure durch Barythydrat, entfernt den Ueberschuss des letzteren mit Kohlensäure und erhält nach dem Verdunsten des Filtrats das krystallisirte, leicht lösliche kohlensaure Salz der Ammoniumbase. Mit Salzsäure erhält man darauz das salzsaure Salz, welches in Wasser leicht löslich ist und aus Alkohol in kurzen weissen Prismen krystallisirt. Es sublimirt unter theilweiser Zersetzung in Oeltropfen, ohne Zurücklassung von Kohle.

Das Platindoppelsalz bildet gelbrothe Krystalle. Eine Analyse davon ergab folgende Zahlen:

0,2300 Gramm Substanz gaben 0,0610 Gramm Pt,

0,2172 Gramm Substanz gaben

0,2860 Gramm CO_2 entsprechend 0,0780 Gramm C
0,0876 Gramm H_2O entsprechend 0,0097 Gramm H

	gefunden	berechnet für $[C_9H_{10}N(CH_3)_2Cl]_2PtCl_4$
Pt	26,52	26,54
C	35,91	36,11
H	4,46	4,38

Eine Untersuchung der Destillationsprodukte der Ammoniumbase wurde mit Rücksicht auf die von A. W. Hofmann in Aussicht gestellten Versuche unterlassen.

Oxydation von Acetyltetrahydrochinolin.

Wischnegradsky[1]) erwähnt kurz die Bildung einer Benzoyl- und einer Acetylverbindung des Tetrahydrochinolins. Ich fand seine Angaben bestätigt und füge noch Folgendes hinzu:

Die Benzoylverbindung krystallisirt aus Alkohol in prachtvollen farblosen Tafeln, die bei 75° schmelzen und ohne Zersetzung sieden. Herr Professor Groth in Strass-

1) Berl. Ber. XIII p. 2400.

burg hatte die Güte eine krystallographische Bestimmung vorzunehmen. Er fand für das Benzoyltetrahydrochinolin:

Krystallsystem monosymmetrisch

$$a : b : c = 1{,}218 : 1 : 0{,}9809$$
$$\beta = 85^0\,42'$$

Farblose Tafeln von achtseitigem Umriss, gebildet von den Flächen

$a = (100)\ \infty P \infty$ vorherrschend
$c = (001)\ 0\,P$
$q = (011)\ \breve{P}\,\infty$
$m = (110)\ \infty P$
$m : m = 110 : 1\bar{1}0 = 78^0\,55'$
$q : c = 011 : 001 = 44^0\,22'$
$a : c = 100 : 001 = 85^0\,42'$

Die Benzoylverbindung lässt sich durch concentrirte Salzsäure leicht verseifen.

Die Acetylverbindung bildet eine bei 295° siedende gelbliche Flüssigkeit, die in Wasser wenig löslich ist und nur sehr schwach basische Eigenschaften besitzt. Sie lässt sich ebenfalls durch Kochen mit concentrirter Salzsäure leicht verseifen.

Es wurde der Versuch angestellt, ob man daraus vielleicht durch gemässigte Oxydation die Acetylorthoamidobenzoësäure darstellen könne, die Jackson [1]) aus dem Methylketol C_9H_9N erhalten hatte. Zu dem Zweck wurden 7 Gramm Acetyltetrahydrochinolin in alkalischer Lösung mit 4 % Kaliumpermanganatlösung versetzt, darauf nach vollendeter Oxydation das überschüssige Permanganat mit Alkohol reducirt, die abfiltrirte Lösung mit Schwefelsäure neutralisirt und eingeengt. Aus der eingeengten Flüssig-

1) Berl. Ber. XIV S. 885.

keit wurde durch verdünnte Schwefelsäure eine gelbe, flockige Säure ausgeschieden, die, durch Kochen ihrer wässrigen Lösung mit Thierkohle gereinigt, in weissen Nadeln krystallisirte. Durch Erwärmen mit Salzsäure liess sich dieselbe in Anthranilsäure und Oxalsäure zerlegen. Die beiden Säuren wurden durch Kochen mit einer Lösung von essigsaurem Kalk getrennt, das Filtrat vom oxalsauren Kalk mit Kupferacetat gefällt, der Niederschlag mit Schwefelwasserstoff zersetzt und die Anthranilsäure im Filtrat durch ihr charakteristisches Kupfersalz, durch ihren Schmelzpunkt (144°) und durch Ueberführung mittelst salpetriger Säure in Salicylsäure nachgewiesen. Es war mithin die von Baeyer und Spiegel [1]) sowie von Friedländer und Ostermaier [2]) näher beschriebene Oxalylanthranilsäure:

$$COOH - C_6H_4 - NH - CO - COOH + H_2O.$$

Ueber Schwefelsäure im Exsiccator verlor sie ein Molekül H_2O. Bei einem Vergleich mit einer von Herrn Dr. Friedländer gütigst zur Verfügung gestellten Probe schmolzen beide Säuren unter Zersetzung gleichzeitig an demselben Thermometer bei 200°. 0,1728 Gramm der im Exsiccator getrockneten Substanz gaben:

0,333 Gramm CO_2 entsprechend 0,0908 Gramm C
0,0603 Gramm H_2O entsprechend 0,0067 Gramm H

	gefunden	berechnet für $C_9H_7NO_5$
C	52,54	51,67
H	3,87	3,35

Ausser der in reichlicher Menge gebildeten Oxalylanthranilsäure liess sich durch den Geruch deutlich Essig-

1) Berl. Ber. XV 778.
2) Berl. Ber. XV 332.

säure nachweisen. Dieselbe scheint also bei der Oxydation des Acetylhydrochinolins einfach abgespalten zu werden und der Oxalsäure-Rest seine Entstehung 2 C-Atomen des Pyridinkerns zu verdanken. Nach Friedländer und Ostermaier entsteht ja aus dem Carbostyril, einem Oxychinolin, unter denselben Bedingungen ebenfalls Oxalylanthranilsäure (neben Isatin).

Ein Versuch direkt aus dem Hydrochinolin durch Oxydation die Oxalylanthranilsäure zu erhalten, war ohne den gewünschten Erfolg: selbst bei Anwendung von 1% Permanganat-Lösung wurde fast nur Oxalsäure erhalten und nur Spuren von Anthranilsäure. — Bei Oxydation des Tetrahydrochinolins mit Kaliumdichromat und Schwefelsäure, Braunstein und Schwefelsäure, rothem Blutlaugensalz in alkalischer Lösung, feuchtem Silberoxyd entsteht zwar Chinolin, indessen das Hauptprodukt ist ein amorphes, schwach basisisches, braunes Pulver, das in seinem Verhalten sehr an das amorphe Reduktionsprodukt des Chinolins erinnert.

Eine glatte quantitative Ueberführung des Tetrahydrochinolins in Chinolin wollte bisher ebenso wenig gelingen, wie die entsprechende Oxydation des Piperidins oder der Tetrahydrocinchoninsäure. [1])

Einwirkung von concentrirter Schwefelsäure auf Tetrahydrochinolin.

Concentrirte Schwefelsäure wirkt bekanntlich nur bei sehr hoher Temperatur (erst gegen 300 °) auf Piperidin ein, indem Pyridin [2]) und Pyridindisulfosäure [3]) gebildet

1) Weidel, Wiener Monatsh. 1882, p. 72.
2) Koenigs, Berl. Ber. XII p. 2344.
3) Nach einer Mittheilung von Herrn Dr. Koenigs.

wird. Viel leichter wirkt concentrirte Schwefelsäure ein auf Tetrahydrochinolin. Löst man einen Theil der Base in der 10 fachen Menge concentrirter Schwefelsäure und erwärmt, so tritt schon bei 220° eine lebhafte Entwicklung von schwefliger Säure ein und die Flüssigkeit färbt sich nach und nach dunkel, ohne jedoch zu verkohlen. Man steigert die Temperatur allmählich auf 300° und giesst nach dem Erkalten in Wasser, wobei sich amorphe, braune humusartige Massen ausscheiden, die in Natronlauge löslich sind. Beim Neutralisiren mit kohlensaurem Baryt tritt ein starker Geruch nach Chinolin auf; es hatte sich also, wie beim Piperidin Pyridin, so hier Chinolin gebildet. Nach dem Abfiltriren des schwefelsauren Baryts und Eindampfen erhält man ein aus Wasser gut krystallisirendes, leicht lösliches Barymsalz, welches beim Glühen Zahlen gibt, die nahezu auf die Formel eines chinolindisulfosauren Baryums stimmen.

0,2637 Gramm Substanz hinterliessen nach dem Glühen 0,1486 Gramm schwefelsaures Baryum

	gefunden	berechnet
Ba	33,13 %	32,31

Aus der Tetrahydrocinchoninsäure erhielt Weidel[1]) durch Erhitzen mit Schwefelsäure auf 180—220° eine Di- und Trisulfocinchoninsäure.

Einwirkung von Salpetersäure.

Verdünnte Salpetersäure (1 : 6) wirkt selbst bei längerem Kochen auf Tetrahydrochinolin nicht merklich ein. Bei Anwendung concentrirterer Salpetersäure (1 : 2 oder 1 : 1) entsteht zunächst das oben beschriebene Nitroso- und

1) Wiener Monatsh. 1882. p. 74.

Nitronitrosotetrahydrochinolin und nach längerem Erwärmen im Wasserbad und schliesslichem Verdünnen mit Wasser wird eine flockige, gelbliche Säure erhalten; dieselbe löst sich mit braunrother Farbe in Alkalien, scheidet sich auf Zusatz von verdünnten Säuren wieder aus; in concentrirten Säuren löst sie sich ebenfalls und wird daraus durch viel Wasser gefällt.

In ihrem ganzen Verhalten und namentlich in der intensiven Färbung der alkalischen Lösungen gleicht die Säure der Chinolsäure $C_9H_4N \begin{cases} NO_2 \\ (OH)_2, \end{cases}$ welche Weidel [1]) durch Oxydation von Cinchonin mit Salpetersäure erhielt. Vielleicht verdankt auch in letzterem Falle die Chinolsäure ihre Entstehung der Einwirkung der Salpetersäure auf einen im Cinchonin enthaltenen hydrirten Chinolinrest.

Einwirkung von Brom.

Wie Eingangs erwähnt, hat man sich in manchen Fällen mit Vortheil des Broms bedient, um Alkaloide in nicht hydrirte Pyridinderivate überzuführen, so beim Piperidin, Tropidin, Cotarnin.

Das Piperidin geht nach Schotten [2]) beim Erhitzen seines salzsauren Salzes mit Brom auf 180° in Dibrompyridin über. In ähnlicher Weise wirkt überschüssiges Brom auch auf Tetrahydrochinolin: der addirte Wasserstoff tritt in Form von HBr aus und es bildet sich Tribromchinolin. Bemerkenswerth ist die Leichtigkeit, mit welcher diese Reaktion sich vollzieht. In einer Lösung von Chloroform verläuft dieselbe schon bei gewöhnlicher Temperatur. Am besten verfährt man, indem man die

1) Ann. Chem. Pharm. 173, p. 91.
2) Berl. Ber. XV, S. 427.

Base in Chloroform löst und Brom ebenfalls in Chloroform gelöst nach und nach hinzugibt. Anfangs verschwindet rasch die Farbe des Broms, es tritt mässige Erwärmung ein und es entwickelt sich reichlich Bromwasserstoffsäure; auf weiteren Zusatz von Brom trübt sich die Flüssigkeit und es scheidet sich ein dunkelbraunes schweres Oel aus, das nach und nach zu schönen, rothen, tafelförmigen Krystallen erstarrt. Man destillirt das Chloroform ab, kocht mit Alkohol zur Entfernung von überschüssigem Brom, destillirt den Alkohol ab und zieht den Krystallbrei mit verdünnter Schwefelsäure aus zur Entfernung von etwa gebildetem Chinolin und basischen Bromderivaten. Aus dem Krystallbrei erhält man durch mehrmaliges Umkrystallisiren aus Alkohol weisse, seideglänzende Nadeln vom Schmelzpunkt 173—175°. Sie sind fast unlöslich in kaltem, leichter löslich in heissem Alkohol, unlöslich in Wasser. Sie lösen sich in concentrirter Schwefelsäure und fallen auf Zusatz von Wasser unzersetzt wieder aus. Es hatte sich also das Tribromchinolin $C_9 H_4 Br_3 N$ gebildet, welches Lubavin [1]) direkt durch Vereinigung von Chinolin mit Brom erhalten hatte.

Eine Brombestimmung gab folgende Zahlen

0,2474 Gramm der bei 100° getrockneten Substanz gaben 0,3859 Gramm Ag Br. entsprechend 0,1642 Gramm Br

	berechnet	gefunden
Br	65,57	66,37.

Beim Ausschütteln des schwefelsauren Auszugs mit Aether und nachherigem Abdestilliren des letzteren erhielt man einige Tropfen eines schwach gelblich gefärbten Oeles, das mit Wasserdämpfen flüchtig ist, sich aber beim Ver-

1) Ann. Chem. Pharm. 155, p. 318.

such dessen Siedepunkt zu bestimmen bei ungefähr 260° unter Bildung von Bromwasserstoffsäure und bromwasserstoffsauren Chinolin zersetzte; es schien also ebenfalls eine Bromverbindung des Chinolins zu sein. Macht man die schwefelsaure, mit Aether ausgeschüttelte Lösung alkalisch so nimmt man deutlich den Geruch nach Chinolin wahr. Dieses kann durch Ausschütteln mit Aether aus der alkalischen Lösung gewonnen werden.

Während sich bei Anwendung von überschüssigem Brom vorwiegend Tribromchinolin bildet, erhält man bei Einwirkung von weniger Brom Substitutionsprodukte der hydrirten Base, und zwar ein Mono- und ein Dibromtetrahydrochinolin.

Lässt man unter guter Abkühlung und fleissigem Umschütteln ein Mol. Brom (in 10 Th. Chloroform) allmählich zu ein Mol. Tetrahydrochinolin (ebenfalls in 10 Thl. Chloroform) zufliessen, so verschwindet die Farbe des Broms fast momentan und schliesslich scheidet sich eine weisse, krystallisirte Masse aus, die hauptsächlich aus bromwasserstoffsaurem Monobromtetrahydrochinolin besteht und sich auf Zusatz von einem weiteren Mol. Brom (in Chloroform) wieder löst unter Rothfärbung.

Je nachdem man ein oder zwei Moleküle Brom hat einwirken lassen, erhält man vorwiegend Mono- oder Dibromtetrahydrochinolin; dieselben lassen sich von einander leicht vermöge ihrer verschieden starken basischen Eigenschaften trennen. Das Dibromderivat gibt mit mässig concentrirter Salzsäure (1 : 1 oder 1 : 2) ein gut krystallisirendes Salz, welches durch Wasser zersetzt wird, das Monobromderivat ist auch in verdünnten Säuren mit Leichtigkeit löslich. Zur Trennung desselben von unangegriffenem Tetrahydrochinolin dient das bromwasserstoffsaure Salz, welches in kalter, verdünnter Bromwasserstoff-

säure viel schwerer löslich ist als das entsprechende Tetrahydrochinolinsalz.

Zur Gewinnung des Mono- und Dibromderivates verfährt man also zweckmässig folgendermassen. Man destillirt das Chloroform ab, zieht den Rückstand mit heisser verdünnter Bromwasserstoffsäure aus und filtrirt durch ein angefeuchtetes Filter. Das Filtrat erstarrt beim Erkalten zu einem Brei voluminöser, seideglänzender Nadeln von bromwasserstoffsaurem Monobromtetrahydrochinolin, die durch mehrmaliges Umkrystallisiren aus stark verdünnter kochender Bromwasserstoffsäure leicht rein erhalten werden können. Der ölige Rückstand, welcher nach dem Extrahiren mit verdünnter heisser Bromwasserstoffsäure blieb, wird mit Salzsäure (1 : 2) und Thierkohle gekocht und scheidet beim Erkalten prächtige, derbe Krystalle von salzsaurem Dibromhydrochinolin ab.

0,2872 Gramm des bei 105° getrockneten bromwasserstoffsauren Monobromtetrahydrochinolin, welches gegen 192° unter Gasentwicklung schmilzt, gaben beim Glühen mit Kalk 0,3725 Gramm Ag Br

	gefunden	berechnet für $C_9H_{10}BN,HBr$
Br	55,18	54,60

Die aus dem bromwasserstoffsauren Salz durch Sodalösung in Freiheit gesetzte Base ist fest, sie bleibt beim Verdunsten einer trocknen ätherischen Lösung in Oeltropfen zurück, welche leicht — namentlich beim Reiben mit einem Glasstab — zu einer krystallinischen Masse erstarren, die schon bei Handwärme wieder schmilzt. Das Monobromtetrahydrochinolin scheint für sich bei gewöhnlichem Druck nicht unzersetzt flüchtig zu sein; beim Erhitzen im Reagenzrohr zersetzte es sich in Bromwasserstoffsäure und eine Base, die stark nach Chinolin roch.

Es scheint demnach das Brom im Pyridinkern zu enthalten. Metallisches Natrium wirkt auf eine trockne ätherische Lösung bei längerem Stehen ein; die Untersuchung des hierbei entstehenden Produktes steht noch aus. Das Monobromtetrahydrochinolin löst sich leicht in verdünnter Salzsäure und Schwefelsäure, mit verdünnter Salpetersäure gibt es einen aus feinen, seideglänzenden Nadeln bestehenden Niederschlag. Durch Einwirkung von salpetriger Säure in wässriger saurer Lösung fällt eine Nitrosoverbindung aus, welche mit Aether extrahirt und durch successives Ausschütteln mit Wasser und Natronlauge von salpetriger Säure befreit, nach dem Verdunsten des Aethers in Nädelchen krystallisirte und sehr deutlich die Liebermann'sche Nitrosoreaktion gab.

Das zuerst auf einer porösen Thonplatte und dann im Vacuum über Natronkalk und Aetzkali getrocknete salzsaure Dibromtetrahydrochinolin gab bei der Analyse Zahlen, die nahezu auf die berechnete Formel stimmen.

0,2573 Gramm Substanz gaben

0,3121 Gramm CO_2 entsprechend 0,0851 Gramm C und
0,0731 Gramm H_2O entsprechend 0,0081 Gramm H

	gefunden	berechnet für $C_9H_9Br_2N,HCl$
C =	33,07	32,98
H =	3,14	3,05
Br + Cl =	60,49	59,69

0,2405 Gramm Substanz gaben beim Glühen mit Kalk 0,3863 (AgCl + AgBr).

Auf Zusatz von $PtCl_4$ zu einer concentrirten salzsauren Lösung von Dibromtetrahydrochinolin fällt ein krystallinisches Platinsalz, welches mit Salzsäure ausgewaschen und bei 100° getrocknet bei der Analyse 21,3 % Pt statt der berechneten 21,6 %. ergab.

0,2545 Gramm Substanz hinterliessen beim Glühen 0,049 Gramm Pt.

Das salzsaure Dibromtetrahydrochinolin schmilzt gegen 162° unter Zersetzung. Es ist in kalter Salzsäure wenig löslich, von Wasser wird es unter Ausscheidung der ölförmigen Base zersetzt. Es ist also verschieden von dem Salz des Dibromhydrochinolins, welches Claus und Istel [1]) durch Reduktion von Tetrabromchinolin mit Natriumamalgam und Alkohol erhalten haben. Das salzsaure Salz dieser Base soll bei 74—75° schmelzen und wurde durch Umkrystallisiren aus Wasser gereinigt, während das aus dem Tetrahydrochinolin gewonnene Salz durch Wasser zerlegt wird. Das von mir erhaltene Dibromtetrahydrochinolin ist ein in kaltem Alkohol und in Ligroin ziemlich schwer lösliches, zähflüssiges Oel; es lässt sich aus einer sauren Lösung mit Aether grösstentheils ausschütteln, verflüchtigt sich langsam mit Wasserdämpfen und zersetzt sich beim Erhitzen für sich gegen 267° (?) unter Entwicklung von Bromwasserstoffsäure; im Rückstand befand sich bromwasserstoffsaures Chinolin. Auch das Dibromtetrahydrochinolin scheint also das Brom im Pyridinkerne zu enthalten.

Eine Lösung von $AgNO_3$ wirkt bei längerem Kochen nicht merklich auf das Dibromderivat ein. Durch Erhitzen auf 160° mit einer Lösung von metallischem Natrium in absolutem Alkohol wird NaBr abgeschieden und es bildet sich eine noch nicht genauer untersuchte, nach Chinolin riechende, zähflüssige Base, in der durch Kalk kein Brom mehr nachzuweisen war. Eine Lösung von Dibromtetrahydrochinolin in Eisessig gibt mit salpetrigsaurem Natron und wenig verdünnter Schwefelsäure eine

1) Berl. Ber. 1882, p. 820.

ölförmige Nitrosoverbindung, die nach dem Uebersättigen mit Natronlauge, mit Aether ausgeschüttelt die Liebermann'sche Nitrosoreaktion zeigte.

Nach den bisherigen Versuchen scheint also sowohl im Mono- wie im Dibromtetrahydrochinolin noch die NH-Gruppe vorhanden und das Brom im Pyridinkerne gebunden zu sein. Vielleicht enthält auch das bei weiterer Bromirung entstehende Tribromchinolin 2 Bromatome im Pyridinrest. Das Studium dieser Derivate soll fortgesetzt werden.

Verhalten von Tetrahydrochinolin beim Durchleiten durch ein glühendes Rohr.

Beim Durchleiten der Dämpfe von Tetrahydrochinolin durch ein mit Bimssteinstücken gefülltes rothglühendes Rohr erhält man ein dunkelroth gefärbtes, stark nach Blausäure und Indol riechendes Destillat, ohne dass viel Substanz, selbst bei dreimaligem Durchleiten verkohlte.

Das Destillat wurde alkalisch gemacht und im Wasserdampfstrom destillirt, das Uebergehende zur Entfernung der Chinolinbasen mit verdünnter Schwefelsäure und mit Aether ausgeschüttelt; die ätherische Lösung wurde darauf mit Pikrinsäure versetzt. Nach Abdestilliren des Aethers wurde ein rother krystallinischer Rückstand erhalten, der aus heissem Benzol umkrystallisirt die für das Indolpikrat charakteristischen rothen Nadeln gab. Diese wurden mit kohlensaurem Ammoniak zerlegt und in Wasserdampfstrom destillirt, wobei das Indol schon im Kühlrohr in glänzenden Blättchen erstarrte, die aus heissem Ligroin umkrystallisirt bei 51,5 ° schmolzen. Charakterisirt wurde das Indol ferner durch den rothen, voluminösen, aus kleinen Nadeln bestehenden Niederschlag von Nitrosoindolnitrat, den salpetrige Säure

in der wässerigen Lösung erzeugte, und durch seine Eigenschaft, einen mit Salzsäure befeuchteten Fichtenspahn karminroth zu färben.

Aus 10 Gramm Tetrahydrochinolin wurden 1,5 Gramm reines Indolpikrat gewonnen, entsprechend 0,5 Gramm Indol oder 5 %.

Ausserdem befinden sich im Destillat neben einem nicht näher untersuchten Oel (vielleicht einem Nitril?) noch unverändertes Tetrahydrochinolin und ungefähr 1,5 Gr. Chinolin, welche durch Behandlung mit salpetriger Säure getrennt wurden.

Die Bildung eines Dichinolylins $(C_9H_6N)_2$, welches unter diesen Umständen vielleicht hätte erwartet werden dürfen, liess sich nicht constatiren. Nach Versuchen von Koenigs giebt das Chinolin beim Durchleiten durch ein rothglühendes Rohr ebenso wenig Veranlassung zur Bildung von Dichinolylin.

Die Produkte der Einwirkung der Hitze auf das Tetrahydrochinolin sind also wesentlich Indol und Chinolin.

Das Piperidin giebt nach einem vorläufigen Versuch unter ähnlichen Bedingungen hauptsächlich Pyrrol ohne eine Spur Piperidin. Diese ziemlich glatte Abspaltung eines Kohlenstoffatoms aus dem Hexahydropyridin ist gewissermassen die Umkehrung der Bildung von Pyridinderivaten aus Pyrrolkalium und Chloroform, resp Bromoform.[1])

Es war hiernach von Interesse das Verhalten eines methylirten Tetrahydrochinolins bei hoher Temperatur zu untersuchen; es liess sich hierbei vielleicht die Bildung eines methylirten Indols erwarten. Man kennt bisher zwei Basen dieser Zusammensetzung, das Methylketol,

1) Ciamician und Dennstadt. Berl. Ber. XIV 1160.

welchem nach seiner Synthese[1]) folgende Formel zukommt:

und ferner das Skatol, welches in seinen Eigenschaften und seiner Bildungsweise grosse Aehnlichkeit mit dem Indol zeigt, mit dem es gleichzeitig aus dem Indigo und dem Eiweiss entsteht. Ein mit Methyltetrahydrochinolin angestellter Versuch ergab jedoch wesentlich nur Indol.

Durch vorstehende Untersuchung glaube ich den Charakter des Tetrahydrochinolins als einer sekundären Base mit einer Imidogruppe genügend bestimmt zu haben. Es sprechen hierfür die Bildung der Nitrosoverbindung, des Hydrazins, Tetrazons, ferner die Methylirung desselben.

Durch Einwirkung von Salpetersäure, concentrirter Schwefelsäure, Brom, entsteht Chinolin und Derivate des nicht hydrirten Chinolins, beim Durchleiten durch ein glühendes Rohr, Chinolin und Indol. Durch oxydirende Agentien bildet sich ebenfalls Chinolin zurück neben jenem amorphen Produkt.

Das Pyridin und Aethylpyridin addiren 6 Wasserstoffe, das Chinolin addirt deren nur 4 im Pyridinring, während die zwei mit dem Benzolring gemeinsamen Kohlenstoffatome nicht angegriffen werden.

Das Vorhandensein einer NH Gruppe einerseits und die Oxydation des Acetyltetrahydrochinolins zu Oxalylanthranilsäure anderseits, macht es wahrscheinlich, dass die sämmtlichen 4 addirten Wasserstoffatome am Pyri-

1) Baeyer und Jackson, Berl. Ber. XIII p. 187.

dinring angelagert sind, und nicht zwei davon am Benzolring; denn ein theilweise reducirter Benzolring würde wahrscheinlich bei der Oxydation vollkommen zerstört werden.

Physiologische Wirkungen von Pyridinderivaten.

Der Umstand, dass man nach Gerhardt's Vorgang (im Jahre 1842) aus den Chinaalkaloiden Pyridin- und Chinolinbasen durch Destillation mit Alkalien hat gewinnen können, lenkte schon früh die Aufmerksamkeit der Chemiker auf die physiologische Wirkung dieser Basen. Aus den älteren diesbezüglichen Untersuchungen hebe ich eine, wie mir scheint sehr beachtenswerthe Stelle hervor, aus einer Abhandlung von M'Kendrick[1]) und Dewar, die aus zahlreichen Versuchen an Kaninchen, Hunden und Fröschen unter Anderem folgende Sätze ableiten:

„Vergleicht man die Wirkung von Chinolin C_9H_7N mit Pavolin $C_9H_{13}N$, von Collidin $C_8H_{11}N$ mit Coniin $C_8H_{15}N$ oder von Dipyridin $C_{10}H_{10}N_2$ mit Nicotin $C_{10}H_{14}N_2$, so zeigt sich, dass, abgesehen von der chemischen Structur jene Base am wirksamsten ist, welche die grösste Menge Wasserstoff enthält."

„Die mittelst Condensation verdoppelten Pyridinbasen, wie Dipyridin, Parapicolin etc. sind nicht nur physiologisch energischer als die einfachen Basen, sondern sie differiren von den letzteren auch in der Art der Wirkung, in welcher Beziehung sie Aehnlichkeit zeigen mit solchen natürlichen Basen, die eine ähnliche chemische Constitution besitzen."

1) Jahresber. 1874, p. 947 in Berl. Ber. 1874, p. 1458.

In neuerer Zeit hat J. Donath [1]) das Chinolin wieder eingehend untersucht und gefunden, dass dasselbe antiseptische, antipyretische und antizymotische Eigenschaften besitzt. Es setze die Bluttemperatur (eines gesunden Kaninchens) herab, verhindere die Fäulniss von leicht zersetzlichen Substanzen, wie z. B. Harn, Blut, Leim und verhindere die Gerinnung des Blutes, während es die der Milch bedeutend verzögere.

Es muss competenter Seite überlassen bleiben zu beurtheilen, welchen Werth die Versuche von Donath über die antipyritischen Eigenschaften des Chinolins haben; es sei hier nur bemerkt, dass bekanntlich das Chinin die Bluttemperatur nur in Fieberzuständen herabsetzt, nicht die normale Temperatur.

Jedenfalls ist durch die Donath'schen Versuche festgestellt, dass das Chinolin ein starkes Antisepticum ist; der Vorschlag, das gut krystallisirende, weinsaure Chinolin als Surrogat für das Chinin zu verwenden, scheint bei den Aerzten wenig Anklang gefunden zu haben. Herr Professor W. Filehne in Erlangen hatte die Güte einige in der obigen Abhandlung beschriebenen Tetrahydrochinolinderivate in physiologischer Beziehung zu untersuchen, und entnehme ich seinen Mittheilungen Folgendes:

Das salzsaure Tetrahydrochinolin ist in seiner Gesammtwirkung energischer als das Chinolin, indessen wegen zu starker lokaler Einwirkung nicht brauchbar. Das Dimethylhydrochinoliumchlorid, $C_9H_{10}(CH_3)_2Cl$, welches durch einen stark bitteren, dem Chinin ähnlichen Geschmack ausgezeichnet ist, übt, wie die meisten quaternären Ammoniumverbindungen, eine dem Curare ähnliche Wirkung aus.

1) Berl. Ber. 1881, p. 178 und 1769.

Das saure schwefelsaure Salz des Methyl- und des Aethyltetrahydrochinolins (sog. Kaïrolin) ist ebenso wie das salzsaure Methyl- und Aethyloxyhydrochinolin (Kaïrin) von O. Fischer ein prompt und gründlich wirkendes fieberwidriges Mittel.[1]) Die genannten Salze führen die fieberhafte Temperatur zur Norm zurück und sind dabei frei von lokaler Einwirkung und unangenehmen physiologischen Nebenwirkungen, wie Ohrensausen, Kopfweh, Erbrechen etc. Das Kaïrolin hat in Dosen von 1,5—2,0 Gramm eine 6 Stunden andauernde und langsam abnehmende Wirkung, deren summarischer Effekt demjenigen von 3—4 Mal 0,5 Gramm Kaïrin gleichkommt.

Es darf indessen nicht verschwiegen werden, dass das Kaïrolin bisher nur in einigen wenigen Fällen angewandt worden ist, dass dasselbe ferner durch seine Zerfliesslichkeit und durch seinen scharfen, schlechten Geschmack sich zu seinen Ungunsten vom Kaïrin unterscheidet, welches schon in zahlreichen Fällen mit stets gleichbleibendem Erfolg angewandt worden ist. Es wird weiter noch abzuwarten sein, ob das Kaïrin oder Kaïrolin auch ähnlich wie Chinin gegen Malaria wirksam sein werden. Als fieberwidriges Mittel scheint das Kaïrin dem Chinin überlegen zu sein. —

Bei den vielen Analogien, welche zwischen dem Piperidin und dem Tetrahydrochinolin sich finden, dürfte es von Interesse sein, kurz die physiologischen Wirkungen einiger Piperidinderivate zu erfahren. Das Piperidin wirkt nach Kronecker [2]) im Wesentlichen lähmend auf die sensible Sphäre der Nerventhätigkeit, analog den Alkoholen

1) W. Filehne, Berl. klin. Wochenschr. 1882 Nr. 45 und ib. 1883 Nr. 6.

2) Hofmann, Berl. Ber. 1881 S. 712.

und dem Chloroform, während das dem Piperidin in chemischer Hinsicht so ähnliche Coniin ein viel stärkeres Gift ist und ähnlich dem Curare die motorischen Nervenenden lähmt. Das Piperidin kann daher in die Reihe der Anästhetica gestellt werden, während das Coniin zu den Paralyticis gezählt wird.

Das salzsaure Aethylpiperidin $C_5H_{10}NC_2H_5HCl$ wirkt nach gütiger Mittheilung von Herrn Prof. Filehne ähnlich wie das Coniin. Es scheinen also nach den bisherigen Erfahrungen diejenigen Hydrochinolinderivate, deren Imid-Wasserstoff durch Alkoholradikale vertreten ist, und zu welchen wahrscheinlich auch das Chinin zu zählen ist, Eigenschaften zu besitzen, die im Dienste der Medicin der leidenden Menschheit grossen Nutzen und Segen zu bringen im Stande sind.

Berichtigung.

S. 11 2. Zeile von unten lies Alkylirung statt Methylirung.
S. 12 2. Zeile von oben lies Trialkylamin statt Trimethylamin.

*